

## **JP04099701**

Publication Title:

JP04099701

Abstract:

Abstract not available for JP04099701

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

-----  
Courtesy of <http://v3.espacenet.com>

## ⑫ 公開特許公報(A)

平4-99701

⑤ Int. Cl.<sup>5</sup>

識別記号

庁内整理番号

④ 公開 平成4年(1992)3月31日

A 01 N 1/02

6742-4H

審査請求 未請求 請求項の数 27 (全13頁)

⑥ 発明の名称 移植に使用するヒトの臓器の輸送用装置

⑦ 特 願 平1-279611

⑧ 出 願 平1(1989)10月26日

優先権主張 ⑨ 1988年10月26日 ⑩ 米国(US) ⑪ 262790

⑫ 発 明 者 カレン マツケルベイ アメリカ合衆国, ミネソタ 55112, アーデンヒルズ, ウ  
エスト カウンティー ロード イー 1924

⑬ 出 願 人 カレン マツケルベイ アメリカ合衆国, ミネソタ 55112, アーデンヒルズ, ウ  
エスト カウンティー ロード イー 1924

⑭ 出 願 人 レイ エイチ. ハロウ アメリカ合衆国, ジョージア 30062, マリエッタ, クリ  
ーク パーク ドライブ 3010

⑮ 出 願 人 ジョン マツケイ アメリカ合衆国, ミネソタ 55033 ヘイスティングス,  
ウエスト ナインティーン ストリート 1322

⑯ 代 理 人 弁理士 青 木 朗 外4名

最終頁に続く

明細書の浄書(内容に変更なし)

明 細 書

## 1. 発明の名称

移植に使用するヒトの臓器の輸送用装置

## 2. 特許請求の範囲

1. 移植のための臓器の輸送用装置であって、  
輸送期間を通じて無菌状態でそれらの内部に臓  
器を受容し保持するハウジング、

栄養素に富む酸素添加流体を臓器を灌流するた  
めに供給する手段、ならびに

輸送期間を通じて臓器をほぼ正常な熱的条件お  
よび代謝速度に持続する手段、  
を含んでなる装置。

2. 前記供給手段が、臓器を通して灌流され流  
体を再循環させそして再酸素添加させる手段を含  
んでなり、再循環流体を臓器を通して反復灌流す  
ることを特徴とする請求項1記載の装置。

3. 前記供給手段が前記流体を臓器に導入する  
ために臓器へカニューレを挿入する手段を含んで  
なる請求項1記載の装置。

4. 前記外被が概して中空円筒側壁、実質的に

平面の床および実質的に平面の上壁を有しており、  
前記供給手段がさらに前記上壁を介して流体を通  
過させる軟質チューブを含み、そして臓器のカニ  
ュレ挿入用として臓器に挿入するカニューレを  
担持する末端を有する請求項2記載の装置。

5. 前記上壁を介しそして前記軟質チューブ中  
に前記流体を通過させる手段をさらに含んでなる  
請求項4記載の装置。

6. 前記ハウジング内に臓器を固定するための  
手段をさらに含んでなり、前記固定手段が前記軟  
質チューブからなる請求項5記載の装置。

7. 移植のための臓器の輸送用装置であって、  
カニューレ挿入および前記臓器輸送の期間を通  
じて厳密な無菌状態で前記臓器を保持するのに適  
する臓器貯蔵器、

前記臓器の組織を介して酸素添加血液が灌流さ  
れるような臓器のカニューレ挿入容器少なくとも  
1個に前記酸素添加血液を供給する手段、ならび  
に

再循環血液が前記臓器を通して再度灌流するよ

うに前記臓器を介して灌流した血液を再循環しそして反復酸素を添加する手段、を含んでなる装置。

8. 移植のための臓器の輸送方法であって、

その提供者から前記臓器を切除する工程、

無菌状態で前記臓器を持続するのに適する臓器貯蔵器にカニューレを挿入しそして前記臓器を置く工程、

前記臓器の組織を介して酸素添加血液が灌流されるような前記臓器のカニューレ挿入容器少なくとも1個に前記酸素添加血液を供給する手段、前記酸素添加血液を供給する手段にカニューレを挿入した管少なくとも1個を接続する手段および再循環血液が前記臓器を通して再度灌流するように前記臓器を介して灌流される血液を再循環しそして反復酸素を添加する手段をからなる輸送装置に前記無菌状態を損ねることなく前記貯蔵器を移す工程、を含むことを特徴とする方法。

9. 移植のための臓器の輸送用装置であって、

前記臓器のカニューレ挿入および輸送期間を通じて無菌状態を損ねることなく前記臓器を持続す

るのに適する臓器貯蔵器、

前記酸素添加流体が前記臓器の組織を通して灌流されるような臓器のカニューレ挿入管少なくとも1つに酸素添加流体を供給する手段、を含んでなる装置。

10. 前記装置が、

再循環流体が前記臓器を通して再び灌流されるように前記臓器を通して灌流された前記流体を再循環および反復酸素添加手段を、さらに含んでなる請求項9記載の装置。

11. 前記酸素添加血液を供給するための手段が、前記臓器に流体を伝えるポンプを含んでなる請求項9記載の装置。

12. 前記ポンプが、最初に逆行性灌流で、次いでそれに対向する灌流で前記臓器内部に血液を導入しそして前記臓器を通して灌流するように前記臓器に接続された請求項11記載の装置。

13. 前記再循環および反復酸素添加するための手段が、酸素供給器を含んでなる請求項10記載の装置。

14. 前記再循環および反復酸素添加するための手段が、さらに、前記血液が反復酸素添加されるように前記酸素供給器を介して血液流を起こすポンプを含んでなる請求項13記載の装置。

15. 前記装置が、さらに、その装置を通過する血液流量をモニターするための手段を含んでなる請求項10記載の装置。

16. 前記装置が、さらに、その装置を通過する血液流の圧をモニターするための手段を含んでなる請求項6記載の装置。

17. 前記装置が、さらに、その装置を通過する血液流のpHをモニターする手段を含んでなる請求項6記載の装置。

18. 前記装置が、さらに、その装置を通過する血液流のpO<sub>2</sub>をモニターする手段を含んでなる請求項6記載の装置。

19. 前記装置が、さらに、その装置を通過する血液流のpCO<sub>2</sub>をモニターする手段を含んでなる請求項6記載の装置。

20. 前記装置が、さらに、その装置を通過する

血液流の温度をモニターする手段を含んでなる請求項6記載の装置。

21. 前記装置が、さらに、その装置を通過する血液流の代謝産物濃度を調整する手段を含んでなる請求項6記載の装置。

22. 前記代謝産物が、グルコースおよびインシュリンからなる群より選ばれる請求項21記載の装置。

23. 移植のための臓器の輸送方法であって、

無菌状態で前記臓器を持続するのに適する臓器貯蔵器中で前記臓器にカニューレ挿入および設置する工程、そして

前記酸素添加流体が前記臓器の組織を通して灌流するようにその臓器のカニューレ挿入管少なくとも1本に酸素添加流体を供給するための手段、および前記酸素添加流体を供給するための手段にカニューレ挿入管少なくとも1本を接続するための手段を含む装置中に、前記無菌状態を損なうことなく前記貯蔵器を移す工程、を含んでなる方法。

24. 前記方法が、さらに、前記臓器にカニューレ

レを挿入する前にその提供者から前記臓器を切除する工程を含んでなる請求項23記載の方法。

25. 前記方法が、さらに、臓器を含む前記装置を輸送する工程を含んでなる請求項23記載の方法。

26. 前記流体が、ヒト血液である請求項23記載の方法。

27. 前記流体が、人造血液である請求項23記載の方法。

### 3. 発明の詳細な説明

#### 〔産業上の利用分野〕

この発明は、一般に臓器提供者と移植受容者との間でヒトの臓器を輸送するための装置およびこのような装置を利用する臓器の輸送方法に関する。

#### 〔発明の背景〕

臓器移植分野は、医療科学の最も興味深い領域の一つである。しかしながら、最新の移植を可能にする数多くの技術的進歩がなされているにもかかわらず、今なお多数の挑戦が試みられている。臓器提供体と受容者の拒絶は、どちらも臓器が良

まだ適正を欠いていた。

輸送中の臓器を保存するには、多種多様な因子を監視し、維持しそして／または操作しなければならない。限定されるものでないが、これらの因子としては、臓器に対する血液流量、血液流の圧、pH、 $pO_2$ 、 $pCO_2$ 、温度、代謝産物濃度（例えば、グルコース、インシュリンなど）および電解質濃度（例えば、Ca、K、およびNa）が挙げられる。取扱および輸送期間を通じて組織が損傷または汚染される場合には移植用として臓器が使用できないことが明らかであるので、臓器の取扱および輸送中に生ずる組織の損傷ができるだけ少なく、かつ臓器が可能な限り無菌であることを確実にする措置も講じなければならない。

これらの因子のそれぞれがより適切にモニターされそして持続されるならば、外科医が有利に手術ができる乏血時間が延長される。従って、患者が提供臓器を受容できる地理的範囲が広がり、有効な提供臓器数も増加するであろう。

乏血時間の延長は、また、提供者からの距離ま

好な状態で保管できる時間に左右される主な事柄である。提供臓器を選ぶことができる地理的範囲は、提供者から臓器が採取された後の臓器組織の急激な劣化のためその輸送が可能な時間によって厳格に制限される。

典型的には、従来技術のシステムでは、臓器が切除されてから受容者に移植しなければならない有効時間は約4時間であった。

従って、地理的な提供者のベースを増加させそして臓器劣化に起因する拒絶反応を減少させる手がかりは、過度な劣化が進行する前段階で臓器を生体外保管または輸送することができる時間の延長にある。提供臓器の切り出しと受容者への移植との間の時間は、「乏血時間(ischemic interval)」として知られている。移植のために臓器輸送用として使用される装置の殆どの目的は、臓器温度の低下にあった。こうして、代謝に必要な条件を低下させ、可能な限り大きく乏血時間が延ばされていた。しかしながら、この試みでは、臓器組織の栄養上の要件が組織の劣化を十分阻止するにはい

たは受容者に到達するまでの時間に関係なく提供された臓器について最も適する受容者の決定を容易にするので、入手可能な臓器のより公平で効率のよい供給をもたらす。付加時間は、また、HLA試験を慣例的（そしてよりゆっくりと正確）に行うことを可能にするので、臓器について最も適合性の免疫学的な受容者の環境を整え、貴重な臓器の無用な損失を防ぐ。

従って、取扱および輸送期間を通じて臓器組織の損傷と汚染を極小化しながら臓器の品質を維持するのに必須の因子を効率よくモニターする臓器輸送用装置を提供することが望まれるであろう。

#### 〔発明の概要〕

本発明は、移植のための臓器の輸送用装置である。この装置は、輸送中臓器を収容し保持する外被を含む。外被の機能は、無菌状態で臓器持続するにある。臓器を通して流体が灌流されるような栄養に富み酸素が添加された流体を供給するための手段が提供される。最終的に、本発明の装置は、

臓器が輸送される間、ほぼ正常な熱的条件および代謝速度に臓器を維持するための手段が含まれる。好ましい態様では、栄養に富み酸素添加流体を臓器に供給する手段が臓器を灌流した流体を再循環および反復酸素添加に役立つ。こうして流体は、繰返し臓器を灌流する。

好ましい態様にはまた、臓器に栄養に富み酸素添加流体の導入を促進するために、臓器へカニユーレを挿入するための手段を含む。装置の構成として限定されるものでないが、外被(housing)は、典型的には、実質的に平面の床と実質的に平面の上壁によって対向端で閉じられた普通の中空円筒壁を有する。供給手段は、ハウジングの上壁から栄養に富み酸素添加流体を通過させる軟質チューブを含むことができる。

好ましい態様では、輸送中に臓器が外被壁と接触しないように外被内に臓器を固定するための手段が提供される。栄養に富み酸素添加流体を臓器に供給する前記軟質チューブがこの機能を果たす。

場合により、その末端で固定されるカニユーレ

を有する第2の軟質チューブもまた、ハウジング内に臓器を担持するための補強と位置付けのために提供してもよい。臓器には、栄養に富み酸素添加流体が臓器内で灌流される軟質チューブの有効なカニユーレ挿入の目的で実施されるのと同様な方法でカニユーレが挿入される。どちらの場合にも、カニユーレの低部末端が環状の肩を備えてもよい。カニユーレ上に臓器の保持を確実にするためには、カニユーレの先端が臓器に挿入された後、カニユーレが引っ込むことを不可能にするため各環状の肩上に臓器をステッチしてします。

もし必要があれば、第3の固定位置を外被の上壁表面に面した下方に提供することができる。このような位置はその低部先端に1以上のすき間を有するプローブを備えるように計画する。かかるプローブは、2つのカニユーレとにより三角形を形成する。結局、縫合糸はカニユーレから固定された臓器組織とプローブの末端の1以上のすき間を通すことができる。

こうして3点での固定が行われるので、輸送中

にハウジング内に固定された臓器が外被壁と接触し、ゆれることにより生ずる可能性のある好ましくない組織の損傷を最小にすることができる。

好ましい態様では、各種系の部材を使用することにより、ほぼ正常な熱的条件および代謝速度に持続することができる。第一次血液循環路は、順次、栄養に富み流体を保持する貯蔵器、流体を循環するポンプ、目的の温度に流体を維持する熱交換器、酸素供給器、フィルター、流量メーターおよび圧力モニターを含むことができる。流体が圧力モニターを通過した後、臓器が固定されている外被に流路がつけられ、流体が臓器中を灌流する。吸排液系は、流体がハウジングから貯蔵器に逆に再循環させるために使用することができる。

本発明の幾つかの態様においては、流体に種々の添加剤を注入するために追加のポンプを用いることができる。例えば、インシュリン及び/又はグルコースを貯蔵器の流体に注入することができる。

この系において流体を更新するするのが好まし

いであろう。この様な場合、臓器が固定されるハウジングと流体貯蔵器との間の系中に交換ポンプを介在せしめることができよう。この様なポンプは、新たな流体を導入するため及び排出される流体を引き出すために機能し得るであろう。

流体の流路において、1個又は複数個の検出子(センサプローブ)を用いるのが好ましいであろう。この様なプローブは、流体が正しい温度、pH、 $pO_2$ 、 $pCO_2$ 、代謝産物および電解質の濃度に持続されることを保証するために用いることができる。

確かに、真の血液が臓器を灌流するのに使用するために適当な流体であろう。しかしながら、人造血液溶液もまた、この装置において使用できるであろう。

本発明はまた、移植のための臓器の輸送方法にも関する。この方法は、輸送されるべき臓器をその提供者から切除し；該臓器にカニユーレを挿入し、そして無菌状態に該臓器を保持するのに適したハウジングに入れ；該ハウジングを該臓器の無

図状態を損うことなく輸送装置に移し、該輸送装置は、臓器のカニューレが挿入された少なくとも1本の血管に酸素添加された血液を供給し、これによって臓器の組織に血流が灌流するようにするための手段、カニューレが挿入された血管の少なくとも1つを酸素添加された血液を供給するための手段に接続するための手段、及び臓器を通して灌流された血液を再循環し、そして再度酸素添加するための手段を有しており；そして最後に、前記臓器を収容する装置を、該臓器が受容者に移植されるべき場所に輸送する、ことを含んでなる。

従って、本発明は、移植用臓器を輸送するための改良された装置及び方法に関する。さらに具体的な特徴、及びそれらの特徴から得られる利点は、下記の詳細な記載から明らかになるであろう。

#### 〔好ましい態様の記述〕

第1図は、好ましい態様の各種部材の流れ図を示す。第2図と第3図は、本発明の好ましい態様のキャビネット30内に装置の各部材が設置される

に接近しその操作を可能にする。この臓器ハウジング又は貯蔵器10及びそのフタ32は、無菌処理技術を用いて滅菌されそして組み立てられるべきである。単位31の開放側は、これらの成分10、32がそのように処理された後、その装置の使用を促進する。好ましい態様では、取り外し可能な臓器単位31が完全な使い捨てとされる。この単位のケーシングはプラスチックで作製され、それに含まれる各部材は、一度だけ使用される。なぜならば、アメリカ連邦FDA法規がそのようなことを規定しているからである。

この単位31は取り外し可能であるので、臓器が切除され、処理されそしてその取り外し可能な単位に装填される場所に、非常に小さくて取扱いの容易な取り外し可能な臓器単位31が移されている間は、装置の本体を片づけておくことができる。この取り外し可能な単位31は、手術室の無菌区域においての臓器の収容を可能にし、無菌状態の臓器貯蔵器10内への臓器の収容を可能にし、そして取り外し可能な臓器単位31中への臓器の配置を可

場合のそれらを図示する。本発明の好ましい態様の部材は、6種の基本的なセクター、すなわち、灌流、酸素添加、薬剤供給、モニターリング、温度制御および動力セクターに分割される。好ましい態様の幾つかの部材は1個より多いセクターを含む。

灌流セクターまたは「灌流循環路」には、臓器貯蔵器10、静脈性(venous)貯蔵器11、血液ポンプ12、熱交換器13、酸素供給器14、血液フィルター15、血液流量メーター16、センサープローブ17、圧力モニター18、サンプリング導管23、血液交換ポンプ27ならびに貯蔵器28および29（それぞれ、灌流循環路の保持血液を送り込みそして排出する）を含む。第3図に示されるように、臓器ハウジング又は臓器貯蔵器10、静脈性貯蔵器11（見えない）、血液ポンプ12、熱交換器13および酸素供給器14は、取り外し可能な臓器単位31に含まれる。好ましい態様では、取り外し可能な臓器単位31が上面および底面とほとんど一の側面で囲まれる。この取り外し可能な単位31の開口面は、その単位内の部材

能にする。貯蔵器10及びそのフタ（蓋）32のみが、無菌区域中に運ばれる。単位31は、その後、装置本体中に挿入され、そして無菌性に関係なくシステムの残りに連結される。

取り外し可能な単位31はまた、1つの輸送装置から他の装置に、その中に含まれる臓器の移動をも可能にする（たとえば、臓器がポータブルなハンドキャリー装置から臓器の目的の大きなポータブルでない装置に運ばれる場合）。他の態様においては、取り外し可能な臓器単位31は省かれ、そしてその中に含まれる成分は、「取り外し不可能」な態様で装置内に適合され得る。

臓器貯蔵器10は、本発明の装置の中心部材である。好ましい態様においては、その臓器貯蔵器10は、その上端で通常開口部を有する円筒容器である。その容器は、その単位の上部開口部を通して取り外し可能な臓器単位31に通じている。臓器貯蔵器10は、その底面で出口又は排出口（示されていない）が取り付けられており、その結果、臓器を通して及び臓器から灌流された血液（これは臓

臓器貯蔵器10に集まる)は、後での再酸素付加、再循環及び再灌流のために静脈性貯蔵器11に移される。

臓器貯蔵器10は、上部のクロージャー壁又はフタ32に取り付けられる。第5図に示される好ましい態様においては、フタ32は、臓器貯蔵器10の上部と共にシールを形成する。そのシールは、フタ32が所定の場所に置かれた後に、臓器貯蔵器10の内部の無菌状態が保持されるように十分に密着されている。

第5図は、フタ32から臓器貯蔵器10に延びる2本のチューブ39を示す。1つのチューブは、最終的に、温度プローブ25からの下流に流れる管路から栄養に富む流体を運ぶ第一次流体循環路と流体接続することができるであろう。他のチューブ39は、灌流回路に存在せずそして流体供給機能をも有さない。しかしながら、他のチューブは、この後、開示されるように、臓器固定機能を有する。

個々のチューブ39の端は、カニユーレ44と適合される。個々のカニユーレ(その低先端に最っと

も近い)は、環状の肩を付与される。輸送される臓器が心臓である場合、大動脈は、灌流回路において柔軟な(または軟質)チューブ39に接続されるカニユーレを大動脈に挿入することによってカニユーレ化される。心臓は、その後、切除される。

もう1つの利用できる心臓の血管は、他の柔軟なチューブ39に接続されるカニユーレを、心臓におけるいずれかの利用できる血管中に挿入することによってカニユーレ化される。以下で理解できるように、この開示の観点から、チューブに接続されるカニユーレは、心臓の異なった血管中に挿入される。

そのようにして挿入されたカニユーレに関しては、縫合が個々の環状の肩のすぐ上の位置で心臓において行なわれる。そのような縫合を行なうことによって、心臓が重力の影響下でカニユーレから下方に脱離することが避けられる。こうして心臓は、臓器貯蔵器10内にカニユーレにより固定される。

下方に向って延在して臓器貯蔵器10に達する両

方のチューブ39は、適宜の軟質(フレキシブル)なエラストマー材料からできている。通常、チューブ39を構成するところの材料は蓋32を構成する材料に同じである。本発明の好ましい態様は、専用の構成ではないけれども、チューブ39を蓋に合体させたものを想到するものである。そのような形でチューブを結合させることによって、チューブと蓋32の間で当然な密閉状態を形成することができる。

灌流回路内のチューブ39は、迅速取り外し式の継手48でもって合致せしめられる。継手48から下方に向って延在するボス49には、一連のステップ又はかき体50が取り付けられる。これらのステップ50は、ボス49をチューブ39と位置合わせした切片(スタブ)52に挿入する場合、緊密な密封を形成しかつ継手48の簡単な外れを防止する作用を有する。

ボス49は、継手48の主たる本体部分から延在している。継手48には閉止弁(図示せず)が装備されている。この弁により、測温プローブの下流側

にある灌流回路内のチューブが臓器貯蔵器と合致した構成を有しない場合に、密閉や、無菌状態の維持などを行うことが可能である。

第5図は蓋32から下向きに延びるプローブ54を示す。プローブ54は蓋32にシール状態で固定し、軸結合支持チューブ39から区切られている(set off)。装置56がプローブ54の下方末端に設置されている。所望あるいは必要なときに、縫合糸を輸送中の臓器に通し、1又はそれ以上のこれらの装置56に通すことができる。プローブがチューブ39の間の軸体から区切られているので、貯蔵器10内の臓器を三角状に固定することができる。その結果、輸送中に押された場合などに臓器の振れが最小化する。従って、それに比例して臓器への損傷も最小化する。

第5図は同様に蓋32に設けたブリード機構58を示す。スタブチューブ60が蓋32から貯蔵器10中へ下向きに延びている。蓋32の外側かつスタブチューブ60の反対側にシリンジ雄型(male luer fitting)62がある。第5図はシリンジ雄型(female

luer fitting) 62に符合してそれに取付けられたシリンジ型62を有するガスフィルタ64を示す。貯蔵器10内の圧力が上昇すると、ブリード機構58とガスフィルタ64を介して圧力を下げることができる。

第5図に見られるように、蓋32には軸方向に延びる軟質スリーブ36を設けることができる。スリーブ36は貯蔵器10をなす円筒壁の外周表面と密に係合する。この密な係合は蓋32と貯蔵器10の円筒壁の間のシールを維持する役割を有する。

装置の操作中、臓器は臓器貯蔵器10中に固定される。前に述べた以下に詳しく説明するように、心臓の大動脈を温度プローブ25から来るチューブでカニューレし、別の使える容器を無菌手術室で非流動チューブ39でカニューレした後、心臓を切除する。チューブ39によるカニューレは臓器貯蔵器10の所望の位置に心臓を固定することを可能にする。

臓器貯蔵器10は手術台に直接に持ち込み、カニューレーションのために蓋を完全に開けられること

はこの装置の利点である。好ましい態様では、チューブ39を所望の長さに切断できることも、臓器貯蔵器10中に心臓を固定(懸吊)するためのカニューレ挿入をより容易にする長さにチューブ39を切断することができる点で有利である。

この好ましい態様を心臓に適用すると、最初心臓に大動脈への「逆行灌流」により血液を灌流する。酸素添加した血液を大動脈カニューレを通して心臓に送る。灌流系による圧力が冠状洞(coronary sinuses)と脈管構造に血流を送り、「逆行灌流」が起きる。血液は右心室に流れ、心臓から肺動脈を介して臓器貯蔵器中に出され、そこで灌流系で再循環される。

輸送中、心臓は臓器貯蔵器中の血液の表面下に約50%が沈んでんしていることが好ましい。このように心臓を血液中に浮かべて浸漬させると組織の損傷が小さくなる。心臓を固定しているチューブと縫合糸は、心臓が完全に血液浴中に固定されて、臓器貯蔵器の表面と接触して組織の損傷起きることがないように調整することが好ましい。

装置の操作中には、酸素発生装置14で血液に酸素を供給してから、血液を血液フィルタ15及び血液流量メーター16を通す。それから、サンプリングあるいはその他適当な方法で血液のpH,  $pO_2$ ,  $pCO_2$ を測定することができる。血圧は、心臓への灌流のために血液を血液モニター18を通し、温度プローブ部を通して臓器貯蔵器10中へ送る際に測定する。

心臓組織の灌流後、血液は心臓から汲出されて臓器貯蔵器10に至り、そこでサイホンにより静脈性貯蔵器11へ吸上げられる。血液ポンプ12は、血液を静脈性貯蔵器11から熱交換器13へと流し続け、血液は熱交換器13で適当に冷却又は加熱されてから反復酸素添加され、そして循環が再び始まる。

灌流路はまた、2種の第二次血液循環路も含む。第1の第二次血液循環路は、血液交換ポンプ27を介して作動する。装置の操作中、この循環路は灌流路内に血液の一部を補給するのに必要となることがある。装置を通して流れる血液は、装置の操作中 100 ml/時の速度で絶えず交換される(すな

わち、毎時 100 mlの新鮮なヘパリン化した血液が灌流路に添加され、毎時 100 mlの血液が取出される)。

第1図に示されるように、血液交換ポンプ27は臓器貯蔵器10から流れ出る血液の所定量を吸上げ、「排出血液」貯蔵器29でそれが処理される。同時に、血液交換ポンプ27は所定量の「交換」血液を「流入血液」貯蔵器28から静脈性貯蔵器へ送り出す。

血液交換ポンプ27は、2種の別個の部分をも有し、その一つは灌流路の排出血液を移動させる働きをし、そしてもう一つは血液を循環路に送り込む働きをする。好ましい態様では、血液交換ポンプ27はイスマテック(Ismatek) ポンプ・モデル7624 (Barnett Co. (Barrington IL) から市販されている) である。好ましい態様では、「流入血液」貯蔵器28には装置の操作期間を通じて使用するため 1 l の新鮮な血液が充填される。

第2の第二次血液循環路は、酸素供給器14から静脈性貯蔵器11まで達する。この経路は、酸素添



加の間に血液中に生ずる気泡を消失させて静脈性血液に供給し、そして心臓への供給血液中には入らせないので、組織損傷の可能性を低下させまたは防止する。

灌流路の他部材は、第4図に模式的に図示されるように図示されていない血液流量メーター16を除いて一緒に接続される。好ましい態様では、血液流量メーター16は、血液フィルター15とセンサープローブ17との間に配置される。臓器貯蔵器10（図示していない）は、温度プローブ25と静脈性貯蔵器11との間に配置される。

静脈性貯蔵器11は、本明細書に記載される機能を発揮するのに適合するいずれかの容器であることができる。第3図に示される好ましい態様では、静脈性貯蔵器11は血液バッグである。このバッグには、本明細書に記載されるようにバッグに血液を流し込みそして排出する数本のチューブが取り付けられる。

好ましい態様の血液ポンプ12は、PMI Model 9FSの直流12ボルトの血液ポンプモーター（PMI, Commack,

NY. から入手可能）40により駆動されるBiomedicus BP50 Pediatric ポンプヘッド（Biomedicus, Minneapolis, MN、より入手可能）であることができる。モーター速度とその結果として得られる血液ポンプ12からの流量は、作業者によって調整することができる。このポンプ/モーターの組み合わせは、最大流量 300 ml/分を提供維持することが可能である。しかしながら、流量が調整されるとはいえ、圧が実際に調節される生理学的因子であることに注意することが重要である。いずれか別の型の血液ポンプ（例えば、渦巻ポンプまたは蠕動ポンプ）を別の態様で使用することもできる（好ましさは若干劣る）。

酸素添加セクターには、酸素供給器14、空気流量メーター19、空気フィルター20、空気ポンプ21およびガス源が含まれる。酸素供給器14は、0.6 m<sup>3</sup>のScimed membrane oxygenator, Model 0600-2A（Scimed, Minneapolis, MN、より入手可能）である。

好ましい態様において、オペレーターは3種の

酸素源、すなわち（1）ポータブルタンク22として提供される35ℓの圧縮O<sub>2</sub>；（2）標準操作する部屋の出入り口；または（3）濾過した周囲空気のいずれから選択してもよい。またオペレーターはCO<sub>2</sub>除去に関し酸素供給器の効果を償うため、およびpHを調節するためCO<sub>2</sub>と共に血液を供給することを選択してよい。好ましい実施態様は35ℓのCO<sub>2</sub>を、例えばポータブルタンク22より供給することをもくろんでいる。

選択されたガス源の流れは空気流量メーターを通り、それにより監視される。（ダウワー、ミシガン市より市販入手可能な積分流量メーターを用いてよい）ガスの指図された流速は酸素供給器14へ進む。

薬剤輸送部位は静脈性貯蔵器11並びにインシュリンおよび/またはグルコースの輸送用のポンプ24を含む。器官は輸送の間その通常の代謝速度を保とうとするので、血液供給にインシュリンおよびグルコースを供給する必要がある。これはポンプ24により好ましい態様において行なわれる。フ

ェルマシア デルテック（Deltec）モデルCADD-1（フェルマシアードルテック、アーデンヒルズより市販入手可能）を用いてよい。このポンプはグルコースおよびインシュリンを同時に与える独立電源注入ポンプであってよい。

モニター部位は、血液流量メーター16、センサープローブ17、圧力モニター18、温度プローブ25、サンプリング管23、およびモニターディスプレイパネル33を含む。血液流量メーター15はバイオメディカス バイオプローブトランスデューサー、モデル TX20Pであってよい。圧力モニター18はディジダイン（Digidyne）圧力モニター、変換器およびアラームシステム（リナルシステム、ミネアポリスより市販入手可能）であってよい。血液ガス（pH, pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>）はセンサープローブ17により測定した。

pH, pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>, Ca, Na, K、およびNaの値はモニターディスプレイパネル33のLCDに示される。このモニターディスプレイパネル33はヒートポンプ26内の水温、液体流量、液体圧力および血液温

度を示すLCDも含んでいる。

このモニターディスプレイパネル33は液体圧力の低下、指図範囲外の血液温度変化、血液交換ポンプの故障、空気ポンプの故障、血液ポンプの故障、およびバッテリーパワーの低下のためのアラームライトを示す。ブリッジ回路（示していない）は種々のセンサーの出力をそのそれぞれのアラームライトに接続するため備えられている。ディジタイン回路をブリッジ回路に接続するため、ディジタイン回路のアラーム部分を無能にする。またディジタイン回路は圧力の上限および下限を独立にセットできるよう変えられている。またモニターディスプレイパネル33はスイッチを「操作モード」または「待機モード」のそれぞれにセットしたかどうかでポンプ回路を接続するかまたは解放するスイッチを有する。

温度調節部位は熱交換器13および熱ポンプ26を含む。好ましい実施態様において、血液温度は、DC電源シーブルック (Seabrook) 水ヒーターおよびポンプ、モデルSMS-2000 (シーブルックラボ、

シンシナティより市販入手可能) であってよい熱ポンプ26により調節される。

熱ポンプ26は一定温度の水を提供し、また、この水と血液循環路とは熱交換器13を介して接触せしめられる。好ましい態様において、熱交換器はディデコ社 (Dideco) の交換器、Model 720 HELIOS (カナダEnglewood 在のディデコ社から入手可能) である。血液温度を $32^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}$ で、本発明の実施中、保持する。

電源部は、適当な手段によって、例えば積層式のAC電源を用いるかもしくはEagle Pitcher社のAg-Zn12ボルト電池、Model MAR 4352-7を用いて具現することができる。別の態様では、多くのその他の12ボルト電池を使用することができた。好ましい態様において、電池を15回まで充電することができ、通常はその後で交換した。

オペレータは、装置の運転に不利な影響を及ぼすことなしに、電源42の交互使用を行うことができる。好ましい態様による電池の場合、12ボルトで毎時80A、そしてほぼ5時間の独立の運転が可

能である。モニタ表示パネル33は、図示されるように、オペレータがAC電源及びDC電源間の選択を行い得るように、スイッチを有している。

#### 〔実施例〕

以下の例で、本発明の好ましい態様の操作を具体的に説明する。

以下の材料は、装置の作製と操作のために集めた。

(1) 各 500ccに対して次の成分が添加された凍結血漿および受容者適合性赤血球細胞1000cc：  
 ゲンタマイシン、20mg (1/4cc)；クレオシン (Cleocin)、75mg (1/2cc)；デキストロース、600mg；メチルブレドニゾン、100mg (イブプロフェン1.0ccまたは2cc)。

(2) 次の成分が添加されたヘパリン化凍結血漿および赤血球細胞1.5ℓからなる灌流プライム (prime)： $\text{NaHCO}_3$ 、10～15ミリ当量；クレオシン、150mg；ゲンタマイシン、40mg； $\text{KCl}$ 、1ミリ当量； $\text{CaCl}_2$ 、20mg；d-リボース、250mg/ℓ；

インシュリン、20IU。次に蛋白質含有量を総溶液の6g/dℓに調整し、血清グルコース水準を250mg/dℓが換算されるのに十分量とした。

(3) 空の無菌1Vバッグに次の成分を添加した：25%グルコース42ml；20IUのインシュリン。110mlになるまで十分量の水を加えた。

熱ポンプヒーター貯蔵器を、蒸留水で満たした。次に、装置を110/220V AC動力源に接続し、「待機モード」にスイッチを入れた。次に、切除臓器単位を装置に入れ、熱交換器および熱ポンプをチューブ材料と接続した。次に、適当なガス源をチューブを介して空気ポンプに接続し、空気流量メーターを酸素供給器の入口部に接続した。次に、第4図に示されるように管路1～5をチューブ材料によって接続した。

「交換」血液バッグと空の血液バッグを、それぞれ「流入血液」貯蔵器と「排出血液」貯蔵器として使用するために装置キャビネットの背面パネル上につり下げた。これらのバッグを、Ismatekポンプのカートリッジの入口管と出口管に接続し

た後、このカートリッジをIsmatek ポンプに固定した。

予め調製した「空」のバッグ〔上記(3)〕を、装置のパネルの前面側につりさげた。このバッグをDeltecカセットに固定し、チューブを挿し込みそして供給速度を10cc/時に設定した。次に、静脈性貯蔵器として使用するもう一つの空の血液バッグにチューブ末端接続器を固定した。

圧力モニター管路の末端を空気フィルターに接続し、このフィルターをDigidyne圧力モニターの差込口に接続した。次に、Biomedicus血液流量メーターのインライン流量セルを所定の場所にスナップ嵌めした。

次に、以下の手順に従って装置を整備した。静脈性貯蔵器底面の流入チューブと排出チューブを固定した。次に、この静脈性貯蔵器を処理血漿／赤血球細胞〔上記(1)〕1000ccで満たした。

Biomedicusポンプヘッドは前記排出口で閉じた。次に、静脈性貯蔵器の排出口クランプを緩めてBiomedicusポンプヘッドに挿入した。次に、この

ポンプヘッドをその差し込み口に滑り込ませてその場所で固定した。次に、装置を、「待機モード」から「操作モード」にスイッチを切り替えた。静脈性貯蔵器の流入口は閉じていなかった。次に、第一次血液循環路のすべてのクランプを開放した。次に、血液が一定（すなわち、32℃）になるまで再循環を続けた。この調整中に気泡についてすべての管路を検査した。

次に、O<sub>2</sub>シリンダーおよびCO<sub>2</sub>シリンダーに対するマスターバルブ開放にし、目的とする流量メーターの供給速度に調整した。次に、CDIセンサープローブを接続して検査した(CDI手引に従った)。装置を「待機モード」にスイッチを入れ再循環を中止した。動脈－静脈管の両区域（再循環構造）を締めて接続を断った。動脈管に無菌キャップを取り付けた。次に、臓器貯蔵器の排出口に静脈管を接続した。次に、静脈管を緩め、逆行性に充填して臓器貯蔵器で目的の水準を達成した。次に、Biomedicus流量メーターの目盛を「0」に変更することによってそのメーターをリセットし

た。

次に、提供臓器（イヌの心臓）をその場でカニューレを挿入し、前述のように組み立てた無菌臓器貯蔵器の管路にカニューレを接続した。Tyvak臓器貯蔵器無菌障壁（すなわち、蓋）を取り外し、その臓器を臓器貯蔵器へ無菌的に移した。次に、蓋アセンブリをしっかりと固定し、臓器貯蔵器中の目的の水準に心臓が位置するように管路の長さを調整した。次に、大動脈に導入したチューブを、圧力モニターから酸素添加血液を運ぶチューブに接続した。次に、すべての管路を緩めて装置を「操作」モードに設定した。

好ましくは、部材から部材への流体またはガスの輸送を含む前述の部材／部材接続系のすべては、シリコンチューブで作製される。他の適当なチューブ材または接続材は当該技術分野で周知であり、適する場合には、それらを媒体の輸送に使用することもできる。

好ましい態様では血液を使用して臓器の灌流を行うが、他の流体に置換することも可能である。

本発明を実施するに際し、灌流液として望ましい特性を示すすべての流体（すなわち、ガス運搬能および栄養素の供給性、例えば、人造血液）が使用可能である。

本明細書で記載した好ましい態様では、心臓の輸送について特別に作製したとはいえ、本発明は、限定されるものでないが、肝臓、肺などを含む他の臓器の輸送用装置をも包含する。好ましい態様に関連して記載した特徴および原理は、当業者であれば他の臓器に適合させるために容易に変更することができる（例えば、より大きいかまたは小さい臓器用として臓器貯蔵器のサイズを大きくするかまたは小さくし、灌流液により供給されるガスおよび栄養素の変更）。心臓以外の特定の臓器は、好ましい態様でモニターしなかった追加の因子のモニターが必要となるか、あるいは好ましい態様で供給しなかった追加の栄養素または代謝産物を提供することが必要となろう。本発明は、これらの追加の因子をモニターするための手段ならびに追加の栄養素および代謝産物を供給するため

の手段を含めることを意図しているので、当業者にとっては、これらの手段が本明細書に記載した設計中に容易に組み入れることができるであろう。

#### 4. 図面の簡単な説明

第1図は、本発明で引用する態様の部材からなる流れ図であり；

第2 a 図は、本発明の好ましい態様の第1アングルからの外観であり；

第2 b 図は、本発明の好ましい態様の第2アングルからの外観であり；

第3図は、本発明の好ましい態様の透視図であり；

第4図は、本発明の好ましい態様の灌流回路を含む部材の配置を示すものであり；そして

第5図は、臓器ハウジング部位の立面図であり、それらの幾つかの部位は省略されている。

図の主要な部分は表わす付号は、それぞれ以下の通りである：

- |           |            |
|-----------|------------|
| 10…臓器貯蔵器、 | 11…静脈性貯蔵器、 |
| 12…血液ポンプ、 | 13…熱交換器、   |

- |              |             |
|--------------|-------------|
| 14…酸素供給器、    | 15…血液フィルター、 |
| 16…血液流量メーター、 | 32…蓋、       |
| 44…カニューレ、    | 52…スタブ、     |
| 64…ガスフィルター。  |             |

特許出願人

カレン マッケルベ  
(外 5 名)

特許出願代理人

弁理士	青	木	朗
弁理士	石	田	敬
弁理士	藤	井	幸
弁理士	山	口	昭
弁理士	西	山	雅

図面の浄書(内容に変更なし)

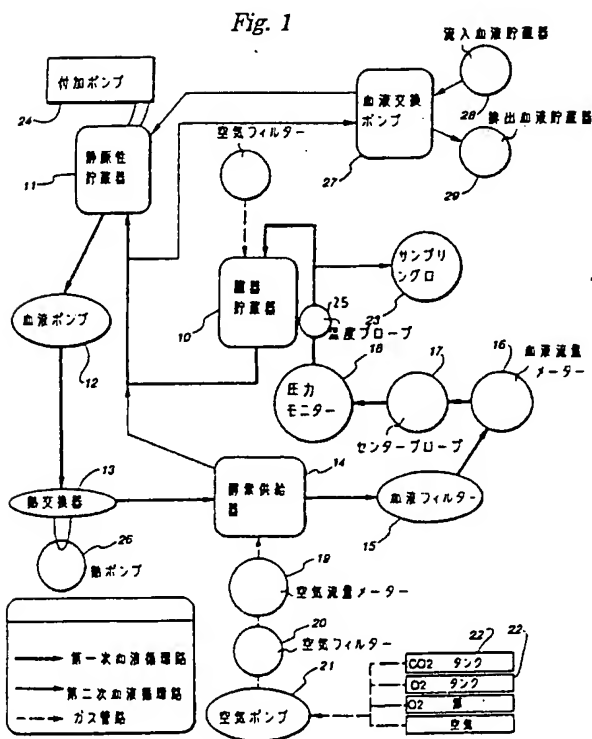


Fig. 2a

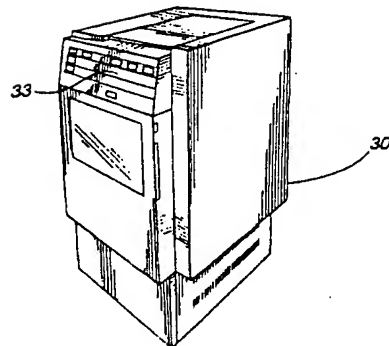


Fig. 2b

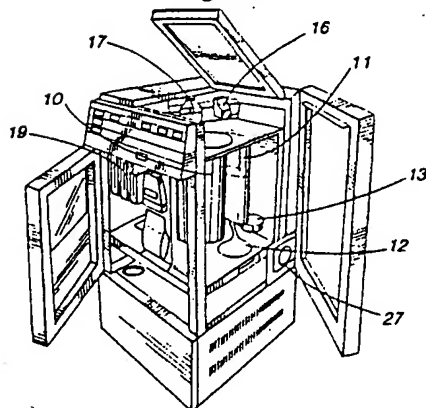


Fig. 3

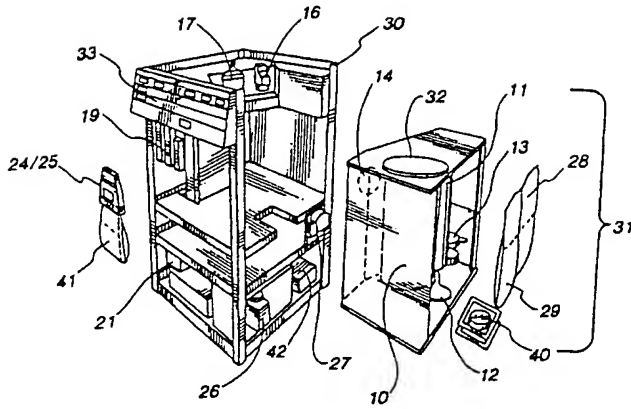


Fig. 4

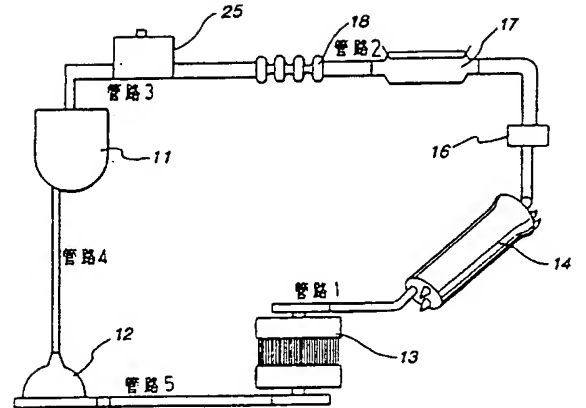
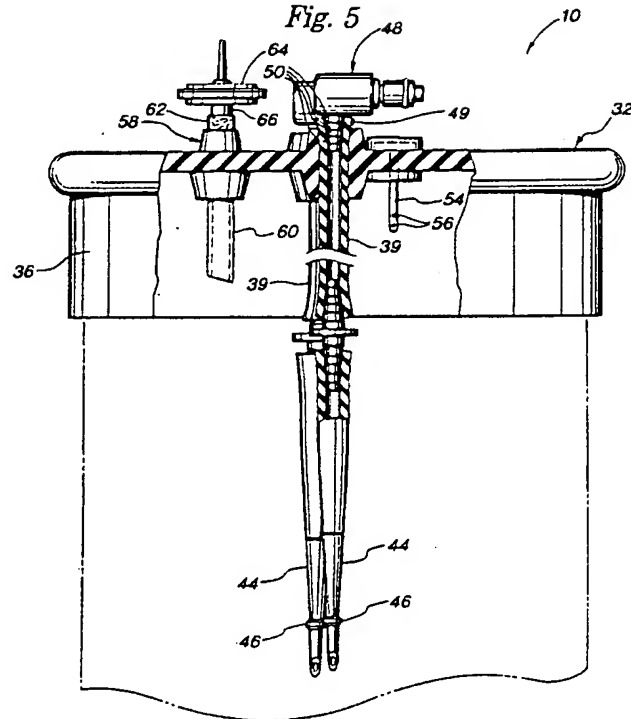


Fig. 5



第1頁の続き

- ⑫発明者 レイ エイチ. ハロウ  
エイ  
⑫発明者 ジョン マツケイ  
アメリカ合衆国, ミネソタ 55033 ヘイスティングス,  
ウエスト ナインティーン ストリート 1322  
⑫発明者 マイケル ケイ  
アメリカ合衆国, カリフォルニア 92075, ソラナ ビー  
チ, グラナドス 523  
⑫発明者 マイロン オルソン  
アメリカ合衆国, ミネソタ 55330, エルク リバー, ノ  
ース イースト ナインティファイフ ストリート  
14359  
⑫発明者 エデュアルド ソリス  
イギリス国, ハンティンドン, ストワークレイミードウ  
ズ, ウィンダーメア 19  
⑬出願人 マイケル ケイ  
アメリカ合衆国, カリフォルニア 92075, ソラナ ビー  
チ, グラナドス 523  
⑬出願人 マイロン オルソン  
アメリカ合衆国, ミネソタ 55330, エルク・リバー, ノ  
ース イースト ナインティファイフ ストリート  
14359  
⑬出願人 エデュアルド ソリス  
イギリス国, ハンティンドン, ストワークレイミードウ  
ズ, ウィンダーメア19

手続補正書(方式)

平成2年5月14日

特許庁長官 吉田文毅殿

1. 事件の表示

平成1年特許願第279611号

2. 発明の名称

移植に使用するヒトの臓器の輸送用装置

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

氏名 カレン マッケルベイ (外5名)

4. 代理人

住所 〒105 東京都港区虎ノ門一丁目8番10号

静光虎ノ門ビル 電話 504-0721

氏名 弁理士(6579) 青木 朗

(外4名)

5. 補正命令の日付

平成2年2月27日(発送日)

6. 補正の対象

- (1) 委任状
- (2) 明細書
- (3) 図面

7. 補正の内容

- (1) 別紙の通り
- (2) 明細書の浄書(内容に変更なし)
- (3) 図面の浄書(内容に変更なし)

8. 添付書類の目録

- (1) 委任状及び訳文 各6通
- (2) 浄書明細書 1通
- (3) 浄書図面 1通

